

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61L 27/00, 25/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 90/01342 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. Februar 1990 (22.02.90)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP89/00893		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BR, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK, FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US.
(22) Internationales Anmeldedatum: 31. Juli 1989 (31.07.89)		
(30) Prioritätsdaten: P 38 26 915.5 9. August 1988 (09.08.88) DE		
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstraße 67, D-4000 Düsseldorf-Holthausen (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(72) Erfinder; und		
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>) : KRETSCHMANN, Josef [DE/DE]; Friedensstraße 19, D-4018 Langenfeld (DE). RITTER, Wolfgang [DE/DE]; Am Bandenfeld 74, D-5657 Haan (DE). FUES, Johann-Friedrich [DE/DE]; Herzogstraße 15, D-4048 Grevenbroich 5 (DE).		

(54) Title: NEWS MATERIALS FOR BONE REPLACEMENT AND BONE OR PROSTHESIS BONDING

(54) Bezeichnung: NEUE WERKSTOFFE FÜR DEN KNOCHENERSATZ UND KNOCHEN- BZW. PROTHESENVERBUND

(57) Abstract

At least partially resorbable bone replacement and/or bone bonding materials and auxiliary materials for integrating prosthesis materials in living bone tissue contain, as basic components, biocompatible ceramic materials admixed with resorbable oligomers and/or polymers of lower hydroxycarboxylic acids, in particular of glycolic acid and/or lactic acid (resin component). The resin component is produced using molecular weight-controlling coreactants of class 1 or multifunctional carboxylic acids or corresponding alcohols and contains practically no free carboxyl groups.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft wenigstens anteilsweise resorbierbare Knochenersatz- und/oder Knochenverbundwerkstoffe sowie Hilfsstoffe für die Einbindung von Prothesenmaterial in lebendes Knochengewebe, die als wesentliche Komponenten körperverträgliche Keramikwerkstoffe in Abmischung mit körperresorbierbaren Oligomeren und/oder Polymeren niederer Hydroxycarbonsäuren, insbesondere der Glycolsäure und/oder Milchsäure (Harzkomponente) enthalten, und dadurch gekennzeichnet sind, daß die Harzkomponente unter Mitverwendung von molekulargewichts-regelnden Coreaktanten aus der Klasse 1- oder mehrfunktioneller Carbonsäuren bzw. entsprechender Alkohole hergestellt und von freien Carboxylgruppen praktisch befreit ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Malä
AU	Australien	FI	Finnland	MR	Mauritanien
BB	Barbados	FR	Frankreich	MW	Malawi
BE	Belgien	GA	Gabon	NL	Niederlande
BF	Burkina Fasso	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BJ	Benin	IT	Italien	SD	Sudan
BR	Brasilien	JP	Japan	SE	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CG	Kongo	LJ	Liechtenstein	TD	Tschad
CH	Schweiz	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CM	Kamerun	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

"Neue Werkstoffe für den Knochenersatz und Knochen- bzw. Prothesenverbund"

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Kombinationsmaterial, das auf dem Gebiet der Werkstoffe für den Knochenersatz bzw. -verbund sowie bei der Einbindung von Prothesenmaterial in lebendes Knochengewebe mit Vorteil eingesetzt werden kann. Die Erfindung sieht dabei die Kombination bekannter körperverträglicher, keramischer Werkstoffe, insbesondere entsprechender bioaktiver Materialien auf Basis von Calciumphosphat, zusammen mit ausgewählten Oligoestern vor, die ebenfalls körperverträglich und vom menschlichen und tierischen Körper resorbierbar sind.

Diese Werkstoffe bilden im Körpermilieu mit dem Knochen einen Verbund und übernehmen temporär eine Stützfunktion. Sie werden im Zuge ihrer Resorption durch körpereigenes osteogenes Gewebe ersetzt, welches dann im Verlauf der natürlichen Knochenneubildung in kalzifiziertes und tragfähiges Knochengewebe umgewandelt wird. Solche Werkstoffe können in weiten Bereichen der orthopädischen Chirurgie und Kieferchirurgie überall dort eingesetzt werden, wo eine Regeneration unfall- bzw. krankheitsgeschädigter Bereiche des Skeletts anzustreben ist, z. B. unfallgeschädigte Bereiche von Röhrenknochen, nach Osteotomien u. dgl.

Bei der Suche nach einem geeigneten Knochenersatzwerkstoff für unbelastete bzw. vorwiegend auf Druck belastete Knochenabschnitte – beispielsweise bei der operativen Behandlung von Konturdefekten im Kiefer-Gesichtsbereich – haben in jüngerer Zeit Keramikwerkstoffe auf Basis von Calciumphosphatverbindungen Bedeutung gewonnen, vergl. hierzu beispielsweise Fischer-

ERSATZBLATT

- 2 -

Brandies et al., "Knochenersatzwerkstoff Hydroxylapatit",
Colloquium med. dent. "Der Zahnarzt" 30 (1986), 567 - 583.

Der praktische Einsatz solcher Knochenersatzwerkstoffe, die insbesondere häufig in gekörnter bzw. granulierter Form zur Verfügung stehen, bringt beträchtliche praktische Probleme. Es ist nicht nur ein Stoff zu finden, der über genügend Stabilität verfügt, der Knochenersatzwerkstoff soll dabei möglichst so formbar sein, daß die ursprüngliche Gestalt des Knochens wenigstens weitgehend wiederhergestellt werden kann. Im biologischen Sinne ist dabei zu fordern, daß das Implantat reaktionslos einheilt und auch bei längerer Verweilzeit keine pathologischen Gewebereaktionen auslöst. Form und Struktur eines solchen Implantats sollen solange erhalten bleiben, bis gegebenenfalls ein Ersatz durch körpereigenen Knochen stattfindet. Beim Einsatz im Kieferbereich muß das Material oft zusätzlich eine Prothesenbelastung erlauben.

Keramikwerkstoffe unterschiedlicher Resorptionsgeschwindigkeiten auf Basis von Calciumphosphaten und insbesondere Tricalciumphosphat "TCP" sowie das Pentacalcium-Hydroxid-Triphosphat "Hydroxylapatit" stehen heute - insbesondere auch in gesinterter Form - für den operativen Einsatz zur Verfügung. Die gesinterten Materialien zeichnen sich durch große Apatitkristalle und gegebenenfalls durch ein zusätzliches Verschmelzen der Einzelpartikel zu einem größeren Verbund aus. Die entsprechenden Materialien besitzen damit eine erhöhte Widerstandsfähigkeit im biologischen Milieu. In Abhängigkeit von dem jeweiligen Herstellungsverfahren und der angewendeten Sintertemperatur liegen Keramiken unterschiedlicher Porosität bzw. Dichte vor, wobei hier Mikroporen - etwa im Bereich von 1 μm bis zu etwa 100 μm - und größere Makroporen unterschieden werden können.

ERSATZBLATT

- 3 -

Der Einsatz eines solchen vergleichsweise feinteiligen bis gekörnten Materials, beispielsweise im Kieferbereich zur Restitution von Knochenabschnitten, die in ihrer Kontinuität erhalten sind, erfolgt nach den Angaben der eingangs zitierten Literaturstelle derart, daß das Zahnfleisch vom Knochen gelöst und eine Höhlung ausgebildet wird, die im erwünschten Ausmaß mit gekörntem und/oder granuliertem Ersatzwerkstoff auf Calciumphosphatbasis gefüllt wird. Die geöffnete Zahnfleischtasche wird dann vernäht und hält den Füllstoff an der gewünschten Stelle.

Mögliche Schwierigkeiten können in der gewünschten Formgebung bestehen. Das rieselfähige, keramische, feinpartikuläre Material zeigt keine eigene Formbeständigkeit, sondern paßt sich der vorgegebenen Form der ausgebildeten Gewebetasche an. Verschiebungen der Taschenfüllung zu einem späteren Zeitpunkt – bevor das Ersatzmaterial durch einwachsendes neues Knochengewebe hinreichend verfestigt ist – können auftreten. Andererseits kann es bei unfreiwilliger Öffnung der Wundnaht zum partiellen Verlust eingebrachter Füllkörper kommen.

Beträchtlich ältere Vorschläge – siehe hierzu die DE-OS 26 20 890 und DE-OS 26 20 891 – beschreiben partiell oder vollständig resorbierbare Knochenersatz-, Knochenverbund- oder Prothesenverankerungsmassen, die gesinterte Calciumphosphate entweder mit weichen plastischen organischen Materialien oder mit festen harten Polymerverbindungen kombinieren. Es sollen dadurch einerseits geknetbare plastische Massen und andererseits harte Werkstoffe gebildet werden, die als Festkörper in den lebenden Organismus implantierbar sind. Die jeweils eingesetzte geschlossene organische Phase dieser Mischwerkstoffe kann aus bioresistenten oder resorbierbaren bzw. biodegradablen Polymeren bestehen. Als Beispiele für diese organische Phase sind genannt Polyester der Glycolsäure, der Milchsäure, Polyamide der Alpha-Aminosäuren,

- 4 -

unmodifizierte oder modifizierte natürliche Polymere wie Gelatine oder Stärke, Triglyceride hoher Alkancarbonsäuren oder Ester von Polyhydroxiverbindungen sowie Polymethylmethacrylat und Polycyanacrylat. Insbesondere zur Herstellung der entsprechenden harten Formkörper ist vorgesehen, den porösen keramischen Werkstoff mit dem polymerbildenden Monomeren zu tränken und dann die *in situ* Polymerisation der organischen Ausgangskomponenten in Gegenwart des keramischen Materials zu bewirken.

Die in diesen älteren Druckschriften dargestellten Modellvorstellungen haben sich bis heute für die ärztliche Praxis nicht ausgewirkt. Eine mögliche Erklärung liegt darin, daß der organischen Komponente dieser organisch/anorganischen Kombinationswerkstoffe im Reaktionsgeschehen des lebenden Organismus doch eine größere Bedeutung zukommt als seinerzeit angenommen wurde. Die Verträglichkeit solcher Implantate und ihre bestimmungsgemäße Funktion im lebenden Organismus wird in entscheidender Weise durch die Wahl und die Beschaffenheit der eingesetzten harzartigen organischen Phase mitbestimmt. Erst die sinnvolle konkrete Ausgestaltung gerade dieser organischen Polymerphasen sichert das angestrebte synergistische Zusammenwirken zwischen den drei Komponenten lebender Organismus, insbesondere Knochen/Phosphatkeramik/organische Polymerphase.

Von diesen Schwierigkeiten ausgehend schlägt die Erfindung vor, verbesserte Verbundwerkstoffe der geschilderten Art zu schaffen, die sowohl eine erleichterte Handhabung als auch ein rasches und sicheres Einwachsen des eingebrachten feinpartikulären Keramikwerkstoffes im unmittelbaren Kontakt mit intaktem Knochengewebe gewährleisten. Die Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe sieht vor, zusammen mit dem keramischen Werkstoff ausgewählte oligomere und/oder polymere Polyesterverbindungen einzusetzen, die

- 5 -

körperverträglich und insbesondere auch im lebenden Organismus resorbierbar sind, den angestrebten Substitutionsprozeß am Knochen nicht durch unerwünschte Sekundärreaktionen stören, sondern in einer bevorzugten Ausführungsform sogar stimulieren und insbesondere auch befähigt sind, die formgebende Handhabung des Ersatzwerkstoffes bei der Operation zu erleichtern und die Formtreue des Implantats, insbesondere in der kritischen Übergangsphase bis zur hinreichenden körpereigenen Verfestigung zu verbessern.

Die Erfindung will dabei die Möglichkeit schaffen, in wiederholbarer Weise Kombinationsmaterialien der geschilderten Art in beliebigen Mengen stets gleichbleibender vorherbestimmbarer Qualität zur Verfügung zu stellen, wobei sich die Materialien ihrerseits durch optimale Gewebeverträglichkeit auszeichnen und auf Wegen hergestellt werden können, die den Ausschluß von körperfremden Hilfschemikalien ermöglichen.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend wenigstens anteilsweise resorbierbare Knochenersatz- und/oder Knochenverbundwerkstoffe sowie Hilfsstoffe für die Einbindung von Prothesenmaterial in lebendes Knochengewebe, enthaltend als wesentliche Komponenten körperverträgliche Keramikwerkstoffe in Abmischung mit körperresorbierbaren Oligomeren und/oder Polymeren niederer Hydroxycarbonsäuren, insbesondere der Glycolsäure und/oder Milchsäure. - im folgenden als "Harzkomponente" bezeichnet - wobei das Kennzeichen der Erfindung darin liegt, daß die Harzkomponente unter Mitwendung von molekulargewichts-regelnden Coreaktanten aus der Klasse der 1- oder mehrfunktionellen Carbonsäuren bzw. entsprechender Alkohole hergestellt und von freien Carboxylgruppen praktisch befreit ist.

Erfindungswesentlich wird damit eine Kombination von Elementen für die Definition der Harzkomponente aus den Verbundmaterialien

- 6 -

der geschilderten Art. Diese Harzkomponente ist bevorzugt aufgebaut auf polyesterartig verknüpften Glycolsäure und/oder Milchsäureeinheiten. Durch die Mitverwendung ausgewählter Coreaktanten wird jedoch - in an sich bekannter Weise - die Festlegung des mittleren Molekulargewichts ermöglicht, dem bestimmende Bedeutung für die Überlebensdauer der Harzkomponente im Stoffwechselgeschehen im lebenden Körper zukommt. Schließlich fordert die Erfindung den Einsatz von Harzkomponenten der geschilderten Art, die von freien Carboxylgruppen praktisch befreit sind. Hier findet sich ein wichtiges Element für die Körper- und insbesondere Gewebeverträglichkeit der erfundungsgemäß eingesetzten Harzkomponenten. Innerhalb der Klasse der molekulargewichtsbestimmenden Coreaktanten kommt in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung dem Glycerin bzw. ausgewählten Glycerinpartialestern besondere Bedeutung zu, wie im nachfolgenden noch geschildert werden wird.

Zum Typ der körperverträglichen Oligomeren und/oder Polymeren von Hydroxycarbonsäuren sei verwiesen auf die DE-OS 32 29 540 (D 6652) und die zugehörige, noch nicht veröffentlichten deutschen Patentanmeldungen P 37 16 302.7 (D 7890) und P 38 25 211.2 (D 8293) der Anmelderin. Beschrieben werden in diesen Schutzrechten körperresorbierbare Wachse, die insbesondere zur mechanischen Blutstillung an körpereigenem Hartgewebe, bevorzugt am Knochen Einsatz finden sollen, und sich dadurch auszeichnen, daß sie aus bei Körpertemperatur zähviskosen bis festen wachsartigen Polyester-Oligomeren bzw. -Polymeren von Hydroxycarbonsäuren bestehen. Geeignet sind für diesen Anwendungszweck insbesondere entsprechende Oligomere und/oder Polymere eines mittleren Molekulargewichtes im Bereich von etwa 200 bis 1500, vorzugsweise im Bereich von etwa 300 bis 1000. Die bevorzugten Polyesteroligomere sind aus Monohydroxycarbonsäuren gebildet, die vorzugsweise 2 bis 10 und insbesondere 2 bis 6 C-Atome aufweisen. Genannt sind im einzelnen Polyester-Oligomere

- 7 -

aus Glycolsäure, Milchsäure, Hydroxypropionsäure, Hydroxybuttersäure und/oder Hydroxybenzoësäure. Die für die Praxis wichtigsten Hydroxycarbonsäuren zum Aufbau der hier betroffenen zähviskosen bis festen Polymerkomponenten sind die Glycolsäure und/oder die Milchsäure.

Es hat sich gezeigt, daß diese bisher im wesentlichen zur mechanischen Blutstillung am Knochen vorgeschlagenen Wachse und entsprechende Verbindungen auch noch höheren Molekulargewichts vorteilhafte Verwendung bei der Kombination mit mineralischen Knochenersatzstoffen, insbesondere der eingangs genannten Art, finden können. Werden insbesondere feste Oligomere und/oder Polymere der genannten Art in solchen Mengen mit dem partikulären, feinteiligen, anorganischen Knochenersatzwerkstoff vermischt, daß im Kombinationsmaterial die organische Phase als geschlossene Phase vorliegt, dann steht mit der Erfindung ein formbares und gewünschtenfalls formstabiles Material zur Verfügung, das in jeder beliebigen Raumform ausgebildet als Implantat mit körpereigenem Knochengewebe vereinigt werden kann. Die organische Polyesterphase ist nicht nur physiologisch unbedenklich, sie wird in der in den genannten älteren Schutzrechten der Anmelderin beschriebenen Weise resorbiert, ohne daß es dabei zur Bildung toxischer Abbauprodukte kommt. Zur gleichen Zeit - und in einer bevorzugten Ausführungsform weitgehend synchron damit - findet der Aufbau körpereigener Knochensubstanz und die Einbeziehung der abbauresistenten, anorganischen Partikel in das entstehende Neugewebe statt. Hier hat sich gezeigt, daß die Mitverwendung der erfindungsgemäß ausgewählten Hydroxycarbonsäurepolyestermaterialien eine Neubildung von Knochengewebe gewünschter Struktur sogar ausdrücklich stimulieren kann. Es ist einleuchtend, daß durch den Einsatz des erfindungsgemäß Verbundmaterials eine Verbesserung bei operativen Eingriffen mit Knochenersatzwerkstoffen auf Calciumphosphatbasis in mehrfacher Hinsicht erreicht werden kann.

- 8 -

Im einzelnen gelten zur organischen Polyesterphase der erfindungsgemäßen Verbundmaterialien die Angaben der genannten älteren Anmeldungen der Anmelderin, jedoch mit der Maßgabe, daß der Bereich des mittleren Molekulargewichts hier breiter gewählt sein kann. Er liegt üblicherweise im Bereich von etwa 200 bis 10000 und bevorzugt im Bereich von etwa 300 bis 5000 g/Mol.

Die bei Körpertemperatur bevorzugt zähviskosen bis festen Polyester-Oligomeren des angegebenen durchschnittlichen Molekulargewichtsbereiches enthalten endständige Coreaktanten zur Regulierung des Molekulargewichtes. Besonders wichtige Hydroxycarbonsäuren zur Ausbildung des Polyester-Oligomersegments sind die bereits genannte Glycolsäure, die isomeren Milchsäuren, die gegebenenfalls isomeren Alpha- oder Beta-Hydroxypropionsäuren, die gegebenenfalls isomeren Alpha-, Beta- oder Gamma-Hydroxybuttersäuren, o-Hydroxybenzoësäure (Salicylsäure), m-Hydroxybenzoësäure und/oder p-Hydroxybenzoësäure (Anissäure). Es können dabei bestimmte Isomere der genannten Säuren als auch Gemische davon zum Einsatz kommen. Durch Einsatz von Mischungen verschiedener Hydroxycarbonsäuren, insbesondere durch gemeinsame Verwendung von Glycolsäure und Milchsäure, läßt sich weitgehend Einfluß auf die Abbaugeschwindigkeit des Wachses durch körpereigene Abbaureaktionen nehmen.

Hochpolymere der hier geschilderten Art und ihr Einsatz auf dem medizinischen Sektor sind bekannt. Sie besitzen üblicherweise Fasereigenschaften. Ihre Verträglichkeit und Abbaubarkeit sind eingehend untersucht. Bekannt sind beispielsweise synthetische, im Organismus resorbierbare Fasermaterialien auf der Basis von Polyglycolsäure und Polymilchsäure, vergl. hierzu beispielsweise die US-PSen 3 297 033, 3 422 871, 3 626 948, 2 668 162, 2 676 945 und 2 703 316. Weitere Literaturnachweise zum Einsatz solcher hochpolymeren Materialien finden sich in der genannten DE-OS-

32 29 540.

- 9 -

Zur gezielten wiederholbaren Einstellung des Oligomerisierungsgrades und damit der gewünschten zähviskosen bis festen Konsistenz des Reaktionsproduktes werden bei seiner Herstellung einfunktionelle und/oder mehrfunktionelle Alkohole bzw. entsprechende Carbonsäuren als Coreaktanten mitverwendet. Geeignete Coreaktanten, und hier insbesondere Beispiele für die wichtige Klasse alkoholischer Coreaktanten, sind im einzelnen ebenfalls in den genannten älteren Anmeldungen beschrieben. Besondere Bedeutung kann in diesem Zusammenhang dem Glycerin zukommen, das zur Optimierung der Gewebeverträglichkeit der zähviskosen bis festen organischen Phase verwendet werden kann, so wie es im Rahmen der älteren Anmeldung P 37 16 302.7 (D 7890), beschrieben ist. Neben dem Glycerin kommt seinen Partialestern mit insbesondere C₁₂₋₁₈-Alkoholen Bedeutung zu.

Unerwünschte Gewebeschädigungen beim Einsatz solcher körperfresorbierbarer Harze bzw. Wachse können besonders sicher dann vermieden werden, wenn durch die Herstellung des abbaubaren Wachses sichergestellt wird, daß dessen Gehalt an nicht-reagierten Carboxylgruppen zumindest stark abgesenkt oder besser noch praktisch vollständig beseitigt wird. Die statistische Molekulargewichts-Verteilung, die sich unmittelbar aus der Herstellung der Wachse ergibt, läßt noch immer einen gewissen Anteil an freien Carboxylgruppen im oligomeren Reaktionsgemisch zurück und zwar auch dann, wenn an sich der gewünschte mittlere Zahlenwert für das Molekulargewicht eingestellt ist. Dabei kann es sich hier auch noch um Anteile an freien monomeren Hydroxycarbonsäuren handeln.

Zur Senkung des Gehalts der organischen Phase an freien Carboxylgruppen stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. In einer älteren Anmeldung P 37 16 302.7 (D 7890) wird in einer bevorzugten Ausführungsform das wachsartige Material von seinem Gehalt an nicht umgesetzten Ausgangskomponenten so weitgehend

-10 -

gereinigt, daß der Gehalt an nicht-reagierten Hydroxycarbon-säuren auf Restgehalte unterhalb 0,5 Gew.-% und vorzugsweise auf Restgehalte unter etwa 0,2 Gew.-% abgesenkt ist. In der Regel können Restgehalte an nicht-reagierten Hydroxycarbon-säuren in den zum Einsatz kommenden Wachsen bei oder unterhalb von 0,1 Gew.-% liegen. Die Reinigung des primär anfallenden Oligomeren von nicht umgesetzten Komponenten bzw. Umsetzungsprodukten eines unerwünschten niederen Molekulargewichtes kann in einfacher Weise wie folgt bewerkstelligt werden: Man vermischt das primär angefallene Edukt mit einem wassermischbaren organischen Lösungsmittel, beispielsweise mit Aceton, Methanol oder Ethanol oder dergleichen und gibt die dabei angefallene Ausschlämmung anschließend in ein Lösungsmittel, das die erwünschten Oligomerfraktionen nicht löst, jedoch ein hinreichendes Lösungsmittel für nicht umgesetzte Komponenten bzw. Reaktionsprodukte niederen Molekulargewichtes ist. Als besonders geeignetes Fällungsmedium für diese zweite Verfahrensstufe hat sich Isopropanol erwiesen. So sieht ein zweckmäßiges Reinigungsverfahren vor, primär angefallenes Oligomerisationsprodukt und Lösungsmittel von der Art des Acetons, Methanols und dergleichen etwa im Verhältnis von 1 : 1 zu mischen und intensiv zu digerieren. Die angefallene Feststoffsuspension wird dann in das mehrfache Volumen, beispielsweise das 7 bis 12-fache an Isopropanol eingegeben und abfiltriert. Die Flüssigphase wird abgesaugt, zweckmäßig mit Isopropanol nachgewaschen und getrocknet. Die Einzelheiten dieser Reinigungsbehandlung sind naturgemäß nur beispielhaft zu verstehen, sie können im Rahmen des Fachwissens variiert werden.

Erfindungsgemäß wird darüberhinausgehend in einer ganz anderen Weise das primär anfallende Oligomerisationsprodukt von freien Carboxylgruppen befreit. In dieser Ausführungsform wird eine Neutralisation der freien Carboxylgruppen mit geeigneten salzbildenden und körerverträglichen Kationen vorgenommen. Zu

-11 -

nennen sind hier in erster Linie Alkali- und/oder die Erdalkalimetalle und insbesondere Calcium und Magnesium, gewünschtenfalls aber auch Aluminium. Einzelheiten hierzu finden sich in der genannten älteren Anmeldung P 38 25 211.2 (D 8293) der Anmelderin.

Zur Natur geeigneter keramischer Werkstoffmaterialien auf Basis Calciumphosphat und zu ihrer chemischen Definition sei auf die eingangs zitierte Veröffentlichung von Fischer-Brandies et al verwiesen. Bevorzugtes keramisches Material ist hinreichend gereinigter Hydroxylapatit und/oder Tricalciumphosphat. Im Austausch können andere Ionen in das Kristallgitter aufgenommen werden, wie es in der zitierten Literaturstelle angegeben ist. Gesintertes und gewünschtenfalls mikro- und/oder makroporöses Material bzw. Mischungen solcher Materialien können zum Einsatz kommen.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das neue Verbundmaterial pulvelförmige und/oder granulierte keramische Massen auf Calciumphosphatbasis in inniger Abmischung mit der organischen Phase, wobei die anorganische, feinteilige Materialphase als disperse Füllstoffphase in Hydroxycarbonsäure-Oligomeren bzw. -Polymeren vorliegt, die als kontinuierliche bzw. geschlossene Phase den dispers verteilten Füllstoff umhüllt. In einer weiteren Ausführungsform eignen sich aber auch Kombinationsmaterialien aus den hier genannten anorganischen und organischen Bestandteilen, bei denen die organische Phase in derart begrenzter Menge eingesetzt wird, daß ein Granulat- bzw. Feinkorncharakter des Kombinationsmaterials grundsätzlich erhalten ist, wobei jedoch Kerne aus anorganischem Material der geschilderten Art von dem organischen Werkstoffbestandteil umhüllt und - im Falle poröser anorganischer Werkstoffmaterialien - gegebenenfalls auch wenigstens anteilsweise durchdrungen sind.

-12 -

Die hier zuletzt geschilderte erste Ausführungsform mit der Harzkomponente als kontinuierlicher Stoffphase, die dispers verteilt Keramikwerkstoffpartikel enthält, kann als knetbare Masse ausgebildet sein, wobei die Knetbarkeit gewünschtenfalls durch Einsatz mäßig erhöhter Temperaturen geschaffen wird, bei Raumtemperatur und bevorzugt auch bei Körpertemperatur gleichwohl eine formstabile feste Masse vorliegt. Diese Ausführungsform umfaßt aber auch Materialien, die zur formgebenden Verarbeitung spanabhebend bzw. durch Schneiden, Fräsen u. dgl. zu verarbeiten sind. Die zweite der zuletzt geschilderten Ausführungsformen sieht ein disperses Knochenaustauschmaterial vor, das die Harzkomponente wenigstens als Umhüllung der Einzelteilchen, gewünschtenfalls aber auch aufgesogen in das Innere der Einzelteilchen aufweist. Hier steht für den Einsatz der Harzkomponente nicht die Ausbildung vorgegebener Raumformen im Vordergrund, entscheidend ist der Verschluß und/oder die Auffüllung der porigen Struktur des anorganischen Materials. Damit wird einerseits der Einschluß unerwünschter Sekret- und/oder Blutreste im Wundbereich verhindert, zum anderen tritt auch in dieser Form die das Knochenneuwachstum stimulierende Funktion der Harzkomponente in Erscheinung.

Liegen die neuen Kombinationswerkstoffe als kohäsive gebundenfalls in der Wärme formbare Massen vor, so kann als Keramikwerkstoff ausschließlich pulverförmiges Calciumphosphat vorgesehen sein, wobei als Obergrenze für den Teilchenbereich der pulverförmigen Materialien etwa 100 bis 200 μm anzusehen sind. Knochenartige feste Ersatzmaterialien dieser Art fallen insbesondere dann an, wenn der Gehalt dieser Werkstoffe an keramischen Pulver bei wenigstens etwa 30 Gew.-% und bevorzugt im Bereich von etwa 40 bis 80 Gew.-%, insbesondere etwa 40 bis 65 Gew.-% liegt.

Enthalten andererseits die erfindungsgemäßen Kombinationswerkstoffe die Keramikmaterialien in Granulatform dann gelten die

-13 -

folgenden Zahlenangaben für die bevorzugten Teilchengrößen der Granulate und die jeweils eingesetzten Mischungsverhältnisse: Bevorzugter Teilchendurchmesser der Granulate im Bereich von etwa 0,1 bis 3 mm, insbesondere von etwa 0,1 bis 2 mm und bevorzugt etwa 0,2 bis 1 mm. Bevorzugter Granulatgehalt im Bereich von etwa 20 bis 70 Gew.-% und insbesondere im Bereich von etwa 20 bis 60 Gew.-%, wobei dem Bereich von etwa 25 bis 50 Gew.-% besondere Bedeutung zukommen kann. Alle die hier genannten Gewichtsprozentangaben beziehen sich jeweils auf das Gesamtgewicht des erfindungsgemäßen Kombinationsmaterials.

In einer besonderen Ausführungsform der Erfindung liegen die keramischen Werkstoffe in wenigstens bimodaler Teilchengrößenverteilung vor, wobei hier insbesondere Gemische von Pulver und Granulat eingesetzt werden können. Allerdings sind auch andere Kombinationen, beispielsweise der Einsatz eines Gemisches unterschiedlich großer Granulatteilchen möglich. Durch diese Maßnahmen können vorbestimmte Eigenschafts- bzw. Wirkungskombinationen bei der Verarbeitung und/oder beim Verweilen des Verbundmaterials im Körper eingestellt werden. So ist beispielsweise hierdurch die Regelung eines "offenen Parendurchmessers" für das gesamte Materialstück möglich, d. h. es gelingt damit die Regelung der durchschnittlichen Gangdurchmesser, die mit der Harzkomponente ausgefüllt die Keramikwerkstoffe voneinander trennen bzw. miteinander verbinden. Auf diese Weise kann eine Optimierung des Freiraumes für das primär einsetzende frische Knochenwachstum gefunden werden, das dann in nachfolgenden Phasen des Heilungsprozesses zur Resorption und Aufnahme auch des keramischen Anteils in den lebenden Körper führt.

Liegen wenigstens bimodale Größenverteilungen bezüglich der keramischen Werkstoffe vor, so können Gemische von Pulver und Granulat bevorzugt sein, die Pulveranteile von etwa 5 bis 30

ERSATZBLATT

-14 -

Gew.-% und Granulatanteile von etwa 15 bis 50 Gew.-% - auch hier Gewichtsprozent jeweils bezogen auf Gesamtwerkstoff - aufweisen.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden Harzkomponenten auf Basis der niederen Hydroxycarbon-säuren und insbesondere der Glycolsäure und/oder der Milchsäure eingesetzt, die durch Kondensation monomerer Ausgangselemente in Abwesenheit von Katalysatoren hergestellt worden sind. Eine solche Eigenkondensation der Glycolsäure und der Milchsäure gelingt bekanntlich unter dem Einfluß der die Veresterung katalysierenden freien Carbonsäuregruppen des Einsatzgutes. Auch hier wird in Gegenwart der das gewünschte Molekulargewicht regelnden Coreaktanten, insbesondere in Gegenwart von Glycerin gearbeitet. Ganz besonders in diesen Ausführungsformen ist die abschließende Beseitigung freier Carboxylgruppen im Kondensationsprodukt, insbesondere durch Salzbildung mit beispielsweise Calcium und/oder Magnesium wichtig. Werden solche Harzkomponenten mit den Keramikwerkstoffen gemischt, wird in optimaler Weise der Eintrag unerwünschter Fremdelemente in den Kombinationswerkstoff und letztlich damit in den lebenden Körper ausgeschlossen. Die Polykondensation der Harzkomponente kann in diesem Fall in an sich bekannter Weise zunächst unter Normaldruck und Abtrennung des anfallenden Reaktionswassers und gewünschtenfalls in späten Stadien der Polykondensation unter zunehmenden Vakuum durchgeführt werden.

Die Vermischung der Harzkomponenten mit den pulverförmigen und/oder granulierten Keramikwerkstoffen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Bevorzugt wird dabei mit der Schmelze der Harzkomponenten gearbeitet. Insbesondere bei der Einarbeitung beschränkter Mengen der Harzkomponente in vergleichsweise größere Anteile der Keramikwerkstoffe kann es zweckmäßig sein, zum Vermischen inerte Hilfslösungsmittel mitzuverwenden, die

-15 -

nach dem Vermischungsvorgang mit abgetrennt werden. Bevorzugt sind hier hinreichend leichtflüchtige Lösungsmittel von der Art des Acetons, leichtflüchtiger Alkohole, Ester u. dgl.

-16 -

B e i s p i e l e

1. Herstellung und Beschreibung der resorbierbaren Harzkomponenten

a) Harze, hergestellt aus Glycolsäure/Glycerin

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Umsetzungsprodukte von Glycolsäure mit Glycerin

In einem Dreihalskolben mit Rührer und Destillationsbrücke werden Glycolsäure und Glycerin vorgelegt. Unter vollständiger Inertisierung mit Stickstoff wird auf 150 °C aufgeheizt und die Reaktion innerhalb von 3 bis 5 Stunden so lange weitergeführt, bis sich kein Reaktionswasser mehr abspaltet. Dann wird bei 150 °C vorsichtig auf 10 Torr evakuiert. Nach weiteren 2 Stunden bei diesen Reaktionsbedingungen wird auf 100 ° abgekühlt, das Vakuum aufgehoben und das Produkt wie nachfolgend unter 2. beschrieben neutralisiert und noch heiß abgefüllt.

Die Zusammensetzung der Ansätze und die Oligomereigenschaften sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

-17 -

Tabelle 1

Oligohydroxycarbonsäuren aus Glycolsäure und Glycerin

Beispiel	Glycolsäure mol	Edukte	Ausbeute mol	Viskosität bei Meßtemperatur	Beschaffenheit
		Glycerin mol	Reaktions- wasser %		
1	8	1	100	2450 mPas / 65-70°C	hochviskos, leicht gelb
2	9	1	99,1	3950 mPas / 65-70°C	weich, pasten- artig, gelblich
3	12	1	99,0	-	hart, weiß

-18 -

b) Harze, hergestellt aus Lactid und Glycerin

Allgemeine Vorschrift zur Herstellung der Umsetzungsprodukte
von Lactid und Glycerin

Lactid (L(-)-Lactid N, der Firma Böhringer Ingelheim) und Glycerin wurden in einer üblichen Laborapparatur unter Stickstoff und unter Röhren innerhalb von einer Stunde auf 195 °C erwärmt. Man ließ dann 3 Stunden bei 195 °C reagieren und füllte nach Neutralisation wie unter 2. beschrieben heiß ab. Als Katalysator war eine Sn-II-Chlorid-Lösung in Ether zugesetzt (7 ml einer Lösung von 2,5 g SnCl_2 in 1000 ml Ether bei der Umsetzung von 3 mol Lactid mit einem mol Glycerin).

Die Zusammensetzung der Ansätze und die Oligomereigenschaften sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

-19-

Tabelle 2

Oligohydroxycarbonsäuren aus Glycerin und Lactid

Beispiel	Edukte		Viskosität bei 65-70°C	Gehalt an freier Milchsäure (Gew.-%)
	Glycerin mol	Lactid mol		
4	1	5	weich, klar 2500 mPas	0,125 %
5	1	8	fest, spröde, klar 6000 mPas	-

-20-

2. Verfahren zur Befüllung der Harze und Eigenschaften der Mischungen

Von den unter 1. beschriebenen Harzen wurde durch Titration der Gehalt an freier Säure (Glycolsäure/Milchsäure) bestimmt. Die freie Säure wurde durch Zugabe der äquimolaren Menge CaCO_3 und intensiver Durchmischung neutralisiert.

Die Schmelze der neutralisierten Harze wurde unter Rühren bei Temperaturen von 120 °C (niedrige Befüllung) bis 160 °C (hohe Befüllung) mit Hydroxylapatit versetzt und für 15 Min. intensiv durchmischt. Die Befüllung der Harze mit über 60 % Hydroxylapatit erwies sich als schwierig. Hierzu wurde das Harz in Aceton (1 : 1) gelöst, mit Hydroxylapatit unter Rühren befüllt und anschließend das Lösungsmittel abgedampft.

Nach dem Erkalten (Lagerung für 24 Stunden) in einer Aluminiumschale) wurde die Konsistenz beurteilt und die Shore-Härte gemessen.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 3 bis 7 aufgeführt.

-21-

Tabelle 3
Eigenschaften der gefüllten Systeme

Resorbierbares Harz Nr. 1 (Glycolsäure/ Glycerin 8 : 1)	Befüllungsgrad /Gew.-%	Füllstoff und Eigenschaften <u>gesintertes Hydroxyapatit-Granulat</u> Korngroße 0,25 - 0,5 mm Konsistenz	Shore-A-Härte
a	10	zweiphasiges Gemisch aus Wachs und sedimentiertem Apatit ohne Kohäsion	-
b	20		-
c	30		-
d	40	homogen gefüllte, flexible Masse	46
e	50		47
f	60		64
g	70	mit Harz benetztes Granulat	-
h	50	<u>gesintertes Hydroxyapatit-Granulat</u> Korngroße 0,50 - 1,0 mm	75
i	60		68
j	70		81
k	80	mit Harz benetztes Granulat	-

-22-

Tabelle II
Eigenschaften der befüllten Systeme

Resorbierbares Harz Nr. 2 (Glycolsäure/ Glycerin 9 : 1)	Befüllungsgrad /Gew.-%	Füllstoff und Eigenschaften Hydroxylapatit Pulver Konsistenz	Shore-A-Härte
a	10	wachsartig verformbar	37
b	20	wachsartig verformbar	46
c	30	wachsartig	76
d	40	wachsartig leicht brüchiger Feststoff ohne Kohäsion	78
e	70		5
		<u>gesintertes Hydroxylapatit-Granulat</u>	
		Korngröße 0,25 - 0,5 mm zweiphasiges Gemisch (sedimentiertes Apatit)	
f	10		53
g	50	homogen befüllte, harte Masse	67
h	55		57
i	60		
		<u>gesintertes Hydroxylapatit-Granulat</u>	
		Korngröße 0,50 - 1,0 mm	
50			64
		homogen befüllte, harte Masse	

-23-

Tabelle 5
Eigenschaften der gefüllten Systeme

Resorbierbares Harz Nr. 3 (Glycolsäure/ Glycerin 12 : 1)	Befüllungsgrad /Gew.-%	Füllstoff und Eigenschaften <u>gesintertes Hydroxylapatit-Granulat</u> Körngröße 0,25 - 0,5 mm Konsistenz	Shore-A-Härte
a	40	zweiphasiges Gemisch aus Harz und sedimentiertem Apatit } homogen gefüllte, harte Masse	57
b	50		54
c	60		
		<u>gesintertes Hydroxylapatit-Granulat</u> <u>Körngröße 0,50 - 1,0 mm</u>	
d	50	homogen gefüllte, harte Masse	71

-24 -

Tabelle 6

Eigenschaften der -befüllten Systeme

Resorbierbares Harz Nr. 4 (Lactid/ Glycerin 5 : 1)	Befüllungsgrad /Gew.-%	Füllstoff und Eigenschaften		Shore-A-Härte
		Hydroxyäpatit Pulver	Konsistenz	
a	10	wachsartig verformbar		27
b	20	wachsartig verformbar		38
c	30	wachsartig verformbar		65
d	40	wachsartig		72
e	50	wachsartig		78
f	70	leicht brüchiger Feststoff ohne Kohäsion		12

-25 -

Tabelle 7

Eigenschaften der gefüllten Systeme

Resorbierbares Harz Nr. 5 (Lactid/ Glycerin 8 : 1)	Befüllungsgrad /Gew.-%	Füllstoff und Eigenschaften		Shore-A-Härte
		gesintertes Hydroxylapatit-Granulat Korngroße 0,25 - 0,5 mm	Konsistenz	
a	10	homogen gefüllte, harte Masse	70	70
	50			
	60			
b	gesintertes Hydroxylapatit-Granulat Korngroße 0,5 - 1,0 mm	homogene gefüllte, harte Masse	74	74
c				
d	50			

-26 -

Meßmethoden/Verwendete Zuschlagstoffe

1) Die Shore-A-Härte wurde mit dem Gerät der Fa. Zwick (nach DIN 53505, ASTM D 2240) durch die Dorneindringtiefe bestimmt.

2) Hydroxylapatit Pulver
penta-Calciumhydroxy-triphosphat, $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
Fa. Merck/Darmstadt

Hydroxylapatit gesintertes Granulat
 $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$
Fa. Heyl; Chem.-pharm. Fabrik/Berlin 37

3) Die Bestimmung der Viskosität wurde mit dem nachfolgenden Gerät durchgeführt:

Epprecht Torsionsviskosimeter Typ TVB. Meßkörper 4 bei
200 UpM/70 °C (temperierte Proben).

-27 -

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Wenigstens anteilsweise resorbierbare Knochenersatz- und/oder Knochenverbundwerkstoffe sowie Hilfsstoffe für die Einbindung von Prothesenmaterial in lebendes Knochengewebe enthaltend als wesentliche Komponenten körerverträgliche Keramikwerkstoffe in Abmischung mit körperresorbierbaren Oligomeren und/oder Polymeren niederer Hydroxycarbonsäuren, insbesondere der Glycolsäure und/oder Milchsäure (Harzkomponente), dadurch gekennzeichnet, daß die Harzkomponente unter Mitverwendung von molekulargewichts-regelnden Coreaktanten aus der Klasse 1- oder mehrfunktioneller Carbonsäuren bzw. entsprechender Alkohole hergestellt und von freien Carboxylgruppen praktisch befreit ist.
2. Werkstoffe nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Harzkomponente unter Mitverwendung von Glycerin und/oder Glycerinpartialestern mit insbesondere höheren Monocarbonsäuren - bevorzugter C-Zahlbereich C₁₂₋₁₈ - hergestellt worden ist.
3. Werkstoffe nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß in der Harzkomponente ursprünglich vorliegende freie Carboxylgruppen zu körerverträglichen Salzgruppen, insbesondere solchen der Alkali- und/oder Erdalkalimetalle bzw. des Aluminiums umgewandelt sind, wobei entsprechende Calciumsalzgruppen besonders bevorzugt sein können.
4. Werkstoffe nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens anteilsweise, bevorzugt überwiegend oder gar ausschließlich bioaktive Keramikwerkstoffe, insbesondere aus der Klasse resorbierbarer und/oder nicht resorbierbarer

-28 -

Calciumphosphatkeramiken in Pulver- und/oder in Granulatform enthalten.

5. Werkstoffe nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie gekörnte Keramikwerkstoffe enthalten, die insbesondere auch als poröses Granulat vorliegen können, das mit der Harzkomponente wenigstens anteilsweise gefüllt und/oder umhüllt ist.
6. Werkstoffe nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie als bioaktive Keramikwerkstoffe Tricalciumphosphat und/oder Hydroxylapatit in ungesinterter und/oder gesinterter Form enthalten.
7. Werkstoffe nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als kohäsiver, bei Raumtemperatur und vorzugsweise auch bei Körpertemperatur knetbarer oder starrer Verbundwerkstoff ausgebildet sind, der die Harzkomponente als geschlossene Phase enthält, in der die keramischen Werkstoffe in bevorzugt homogener Verteilung dispergiert vorliegen.
8. Werkstoffe nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie als disperses Verbundmaterial ausgebildet sind, dessen Einzelteilchen durch Keramikpartikel bzw. Partikelagglomerate gebildet werden, die mit der Harzkomponente umhüllt und gegebenenfalls wenigstens anteilsweise getränkt sind.
9. Werkstoffe nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie Harzkomponenten eines mittleren Molekulargewichts im Bereich von etwa 200 bis 10000 g/Mol und insbesondere von etwa 300 bis 5000 g/Mol enthalten.

-29 -

10. Werkstoffe nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als kohäsive, in der Wärme formbare Masse vorliegen und die Keramikwerkstoffe ausschließlich in Pulverform bei Gehalten dieser Pulver oberhalb etwa 30 Gew.-%, bevorzugt im Bereich von etwa 40 bis 65 Gew.-% enthalten, wobei die bevorzugten Teilchengrößen der Pulver unterhalb 100 µm liegen.
11. Werkstoffe nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie als kohärente Masse die Keramikwerkstoffe in Granulatform – bevorzugter Teilchendurchmesser der Granulate von etwa 0,1 bis 2 mm, insbesondere 0,2 bis 1 mm – enthalten, wobei der Granulatgehalt bevorzugt im Bereich von etwa 20 bis 60 Gew.-% und insbesondere im Bereich von etwa 25 bis 50 Gew.-% liegt.
12. Werkstoffe nach Ansprüchen 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die keramischen Werkstoffe in wenigstens bimodaler Größenverteilung, insbesondere als Gemisch von Pulver und Granulat vorliegen, wobei bevorzugt der Pulveranteil etwa 5 bis 30 Gew.-% und der Granulatanteil etwa 15 bis 50 Gew.-% – Gewichtsprozent jeweils bezogen auf Gesamtwerkstoff – ausmachen.
13. Werkstoffe nach Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Harzkomponente Polymere der Glycolsäure und/oder der Milchsäure vorliegen, die durch Polykondensation monomerer Hydroxycarbonsäuren in Abwesenheit von fremden Katalysatoren hergestellt worden sind.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 89/00893

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl. ⁵ A 61 L 27/00; A 61 L 25/00

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched ?

Classification System	Classification Symbols
Int. Cl. ⁵	A 61 L
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *	

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y,P	DE, A, 3716302 (HENKEL) 24 November 1988 see the whole document (cited in the application)	1-9,13
Y	US, A, 4645503 (S. LIN) 24 February 1987 see column 3, lines 51-62 see column 4, lines 9-16, claims	1-9,13
A	FR, A, 2364644 (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 14 April 1978	

- * Special categories of cited documents: ¹⁰
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search

6 October 1989 (06.10.89)

Date of Mailing of this International Search Report

1 December 1989 (01.12.89)

International Searching Authority

EUROPEAN PATENT OFFICE

Signature of Authorized Officer

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 8900893

SA 30115

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

21/11/89

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE-A-3716302	24-11-88	EP-A-	0290983	17-11-88
		JP-A-	63302858	09-12-88
US-A-4645503	24-02-87	None		
FR-A-2364644	14-04-78	BE-A-	858815	16-03-78
		CH-A-	624572	14-08-81
		DE-A-	2742128	23-03-78
		GB-A-	1593288	15-07-81
		NL-A-	7710315	22-03-78

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 89/00893

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationsymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
 Int. K1. 5 A61L27/00 ; A61L25/00

II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierter Mindestprüfstoff⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int. K1. 5	A61L

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

Art. ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
Y, P	DE,A,3716302 (HENKEL) 24 November 1988 siehe das ganze Dokument (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-9, 13
Y	US,A,4645503 (S. LIN) 24 Februar 1987 siehe Spalte 3, Zeilen 51 - 62 siehe Spalte 4, Zeilen 9 - 16, Ansprüche ---	1-9, 13
A	FR,A,2364644 (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 14 April 1978 ---	

⁶ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰ :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"V" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20 06.OKTOBER 1989

01 DEC 1989

Internationale Recherchenbehörde

EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten

F.M. VRIJDAG

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 8900893

SA 30115

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

21/11/89

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-3716302	24-11-88	EP-A- 0290983 JP-A- 63302858	17-11-88 09-12-88
US-A-4645503	24-02-87	Keine	
FR-A-2364644	14-04-78	BE-A- 858815 CH-A- 624572 DE-A- 2742128 GB-A- 1593288 NL-A- 7710315	16-03-78 14-08-81 23-03-78 15-07-81 22-03-78

THIS PAGE BLANK (USPTO)